

# Coding Model of Visual Stimuli in the Optic Nerve

Jorge H. Soletta<sup>1</sup>, Álvaro G. Piza<sup>1</sup>, Facundo A. Lucianna<sup>1</sup>, Ana L. Albarracín<sup>1</sup>, Fernando D. Farfán<sup>1</sup>.

<sup>1</sup>Instituto Superior de Investigaciones Biológicas (INSIBIO), CONICET-UNT, and Departamento de Bioingeniería, Facultad de Ciencias Exactas y Tecnología, UNT. Av. Independencia 1800, 4000 – San Miguel de Tucumán, Argentina

**Abstract**—Electrophysiological records are a standard procedure in the study of neuronal coding in the visual system. In this paper we propose a model that can predict the electrophysiological record of electrical activity in the optic nerve evoked by visual stimuli projected on the retina. This development contemplates certain processes of coding the visual information realized in retina and how it is spread by the nerve fibers that compose the optic nerve.

The results reveal that the response of the model is adequately adjusted to the experimentally obtained potentials.

**Index Terms**—Neural Code, Optic Nerve, Visual system models

## I. INTRODUCCIÓN

El sistema visual es el encargado de captar, procesar, transmitir e interpretar la información lumínica. Tradicionalmente los estudios relacionados a la codificación de la información en el sistema visual se han realizado utilizando registros electrofisiológicos. Esto ha permitido realizar grandes avances en el conocimiento del código neural del sistema visual, permitiendo conocer aspectos generales de la codificación de estímulos visuales como: la sensibilidad al

contraste y las propiedades espaciales de las células ganglionares de retina [1] [2].

A pesar de los avances realizados, aún resta conocer otros aspectos del código neural en localizaciones especiales del sistema visual, como la codificación de imágenes en el nervio óptico. Esto no se ha logrado debido a la complejidad que conlleva el registro de señales en las estructuras anatómicas involucradas. En particular el estudio del código neural en esta estructura se ve limitado por la estructura organizativa del nervio, por la gran cantidad de fibras que transportan la información y por la dificultad quirúrgica que representa acceder a él.

En las últimas décadas se han utilizado como herramienta para el estudio de codificación neuronal modelos computacionales [3] [4], en algunos casos son utilizados para predecir las respuestas neuronales ante la aplicación de estímulos aleatorios. Un modelo ampliamente utilizado para describir el procesamiento neuronal, en especial de retina, es el modelo en cascada Lineal- no Lineal (LN) [5].

En la actualidad existen modelos que describen de manera independiente el funcionamiento de la retina y la propagación de potenciales de acción compuestos por los nervios, pero todavía no hay un único modelo que contemple tanto el procesamiento de la información en retina y como ésta información se propaga a lo largo del nervio óptico. En este trabajo proponemos un modelo que simule tres aspectos de un registro electrofisiológico en el nervio óptico: i- aspectos de la codificación visual en retina, ii- la propagación de potenciales por el nervio óptico, iii- los registros captados por un electrodo. El modelo propuesto permite predecir la forma de onda del potencial captado por el electrodo para diferentes composiciones y número de campos receptivos, ON u OFF.

Este trabajo se organiza de la siguiente manera: en la sección IIA se describe el modelo de retina empleado definiendo cada uno de sus parámetros, en la sección IIB se describe el modelo de nervio óptico utilizado, en las secciones IIIA y IIIB se muestran los resultados de las simulaciones realizadas para evaluar el modelo de retina y el modelo retina-nervio óptico. Por último en la sección IV se realizará una breve discusión de los resultados junto con las conclusiones del trabajo.

Jorge H. Soletta, Laboratorio de Medios e Interfases and Departamento de Bioingeniería, FACET – UNT. Instituto Superior de Investigaciones Biológicas, CONICET – UNT. San Miguel de Tucumán, Argentina, jorge.soletta@gmail.com

Álvaro G. Piza, Laboratorio de Medios e Interfases and Departamento de Bioingeniería, FACET – UNT. Instituto Superior de Investigaciones Biológicas, CONICET – UNT. San Miguel de Tucumán, Argentina, piza.ag@gmail.com

Facundo A. Lucianna, Laboratorio de Medios e Interfases and Departamento de Bioingeniería, FACET – UNT. Instituto Superior de Investigaciones Biológicas, CONICET – UNT. San Miguel de Tucumán, Argentina, facundolucianna@gmail.com

Ana L. Albarracín, Laboratorio de Medios e Interfases and Departamento de Bioingeniería, FACET – UNT. Instituto Superior de Investigaciones Biológicas, CONICET – UNT. San Miguel de Tucumán, Argentina, anaalbarracin@gmail.com

Fernando D. Farfán, Laboratorio de Medios e Interfases and Departamento de Bioingeniería, FACET – UNT. Instituto Superior de Investigaciones Biológicas, CONICET – UNT. San Miguel de Tucumán, Argentina, ffarfan@herrera.unt.edu.ar

## II. MATERIALES Y MÉTODOS

El modelo propuesto está compuesto por dos partes, la primera de ellas representa el procesamiento de la luz que realiza la retina, la segunda parte del modelo describe como se propagan lo potenciales de acción a lo largo del nervio óptico. En la Fig. 1 se observa un esquema de los elementos que componen el modelo y la interacciones que existen entre cada etapa.

El modelo de retina está compuesto por unidades funcionales llamadas campos receptivos, cada uno de ellos integra y/o procesa la información luminosa de manera independiente entre sí. La respuesta de cada campo receptivo se convierte en el potencial que se propaga por una única fibra que compone el nervio óptico. Por último el electrodo registra el Potencial de Acción Compuesto (CAP), que es el efecto

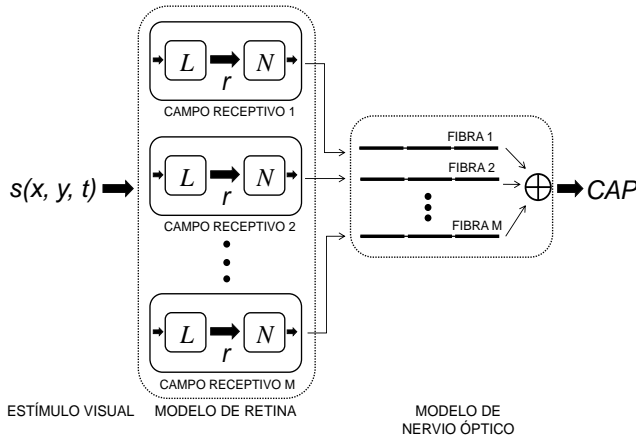


Fig. 1. Modelo Retina- Nervio Óptico.

combinado de M fibras.

### A. Modelo de retina

El proceso de codificación de la retina fue realizado empleando funciones lineales y no-lineales, modelo LN, conectados en cascada para modelar el funcionamiento de los campos receptivos. La etapa lineal consiste en el producto de dos funciones,  $Z(x,y)$  y  $T(t)$ , donde  $Z(x,y)$  representa el procesamiento espacial y  $T(t)$  el temporal. Ambas funciones están dadas por diferencia de funciones gaussianas [6].

$$L(x, y, t) = Z(x, y)T(t) \quad (1)$$

$$Z(x, y) = \frac{1}{2\pi\sigma_c^2} \exp\left(-\frac{|(x, y) - (u_{xc}, u_{yc})|^2}{2\sigma_c^2}\right) - \frac{1}{2\pi\sigma_s^2} \exp\left(-\frac{|(x, y) - (u_{xs}, u_{ys})|^2}{2\sigma_s^2}\right) \quad (2)$$

$$T(t) = \left(\frac{t}{\tau_1}\right)^{n_1} \exp\left(-n_1\left(\frac{t}{\tau_1} - 1\right)\right) - \left(\frac{t}{\tau_2}\right)^{n_2} \exp\left(-n_2\left(\frac{t}{\tau_2} - 1\right)\right) \quad (3)$$

Donde  $(u_{xc}, u_{yc})$  son las coordenadas de la localización del

centro del campo receptivo,  $\sigma_c^2$  es el tamaño de la parte central del campo receptivo, mientras que  $(u_{xs}, u_{ys})$  y  $\sigma_s^2$  son los valores correspondientes a la periferia del campo receptivo. El valor de predicción de la etapa lineal  $r$ , fue calculado mediante el producto escalar entre el estímulo  $s(x,y,t)$  con  $L(x,y,t)$ , siendo  $s(x,y,t)$  un estímulo visual en función del tiempo. Los parámetros  $n_1, n_2, \tau_1$  y  $\tau_2$  pertenecientes a la ecuación 3 son parámetros calculados empíricamente para ajustarse a las respuestas temporales de señales reales.

La etapa no lineal  $N$  se modelizó utilizando una función logística [6]

$$N(r) = \frac{K}{(1 + e^{-g(r-\theta)})} \quad (4)$$

### B. Modelo de nervio óptico

El modelado del nervio óptico se basa en el modelo propuesto por Piza [7], que de manera breve se describe a continuación.

Un impulso nervioso,  $V_m$ , es capaz de propagarse a lo largo de un axón miélinico a una velocidad de conducción,  $v$ , la cual es directamente proporcional al diámetro de la fibra [8]. Tal propagación es realizada en un modo saltatorio, es decir, que el impulso nervioso se propaga desde un nodo a otro sin sufrir alteraciones de amplitud. Así,  $V_m$  podría ser observado en cada uno de los nodos de Ranvier, pero en diferentes instantes de tiempo (Fig. 2A) [9]. Si un electrodo extracelular,  $e$ , es colocado en las cercanías de una fibra, podría observarse el SFAP (potencial de acción de fibra única), el cual, matemáticamente, puede ser calculado como sigue:

$$SFAP = \sum_{i=-\infty}^{\infty} V_m \left( t - \frac{x_i}{v} \right) \cdot W_i \quad (5)$$

$$W_i = \begin{cases} W_{\max} \left( \frac{x_i - d_e}{d} \right) + W_{\max} & \text{if } d_e - d \leq x_i < d_e \\ -W_{\max} \left( \frac{x_i - d_e}{d} \right) + W_{\max} & \text{if } d_e \leq x_i \leq d_e + d \\ 0 & \text{otro} \end{cases} \quad (6)$$

Donde  $W_i$  es un factor de ponderación que depende de la conductividad longitudinal y el área transversal del intersticio, como así también de la distancia entre el  $i$ -ésimo nodo y el electrodo extracelular [10]. En la ec. 6,  $x_i$  es la distancia desde un hipotético origen en  $x = 0$  hasta el  $i$ -ésimo nodo,  $d_e$  es la distancia computada desde  $x = 0$  hasta el electrodo extracelular,  $d$  es la distancia entre la mínima y máxima atenuación de  $V_m$  (Fig. 2B).  $W_{\max}$  proporciona el mínimo factor de atenuación y ocurre en la posición longitudinal, cuya distancia entre el  $i$ -ésimo nodo y el electrodo de registro es mínima (posición  $x_i$  en la Fig. 2B).

En el modelo propuesto se consideran  $M$  fibras miélinicas, por lo que  $W_{\max}$  es una función de la distancia perpendicular entre la  $j$ -ésima fibra y el electrodo de registro ( $df_j$  en la Fig. 2C).

$$W_{\max}(df) = \begin{cases} 1 - \frac{df}{\Theta_b} \alpha & \text{for } 0 \leq df < \frac{\Theta_b}{\alpha} \\ 0 & \text{otro} \end{cases} \quad (7)$$

Donde  $\Theta_b$  es el diámetro del haz de fibras nerviosas, y  $\alpha$  es una constante de proporcionalidad la cual está relacionada a la conductividad transversal del intersticio. La ec. 7 es una recta de pendiente negativa y ordenada al origen 1, es decir que  $W_{\max} = 1$  para  $df = 0$  (esto corresponde a una fibra que está en contacto con el electrodo de registro). Por otro lado  $W_{\max} = 0$ , para una  $df = \Theta_b/\alpha$  (correspondiente a la actividad de la fibra más lejana). Luego para  $M$  fibras, el potencial de acción compuesto (CAP) es computado como sigue:

$$CAP_{e1} = \sum_{j=1}^M SFAP_j \quad (8)$$

$$CAP = CAP_{e1} - CAP_{e2} \quad (9)$$

Donde SFAP es el potencial generado por la  $j$ -ésima fibra y  $CAP_{e1}$  es el potencial de acción compuesto registrado por el electrodo  $e1$  (Fig. 1C). Finalmente, el CAP diferencial es obtenido con la ec. 9.

La implementación del modelo tiene en cuenta las siguientes consideraciones, según Reutskiy y Wang [11] [12]: el axón tiene simetría cilíndrica, la sección transversal de la fibra es constante, los nodos de Ranvier están igualmente espaciados, las corrientes iónicas activas están concentradas en el nodo de Ranvier, la membrana internodal es totalmente pasiva, la sección transversal del axón es isopotencial, las concentraciones de iones son constantes, las fibras son paralelas y los nodos de Ranvier están alineados, las fibras no son idénticas y no hay acoplamiento radial directa entre fibras vecinas (Fig. 2C). Todos los modelos fueron implementados utilizando el software MatLab. El análisis y agrupamiento de los CAPs se realizó utilizando el software Wave Clus, el cual realiza el agrupamiento en dos etapas. La primera se basa en extracción de características utilizando coeficientes wavelets y la segunda es la de agrupamiento de características, la cual se realiza utilizando la teoría de agrupamiento super-paramagnético

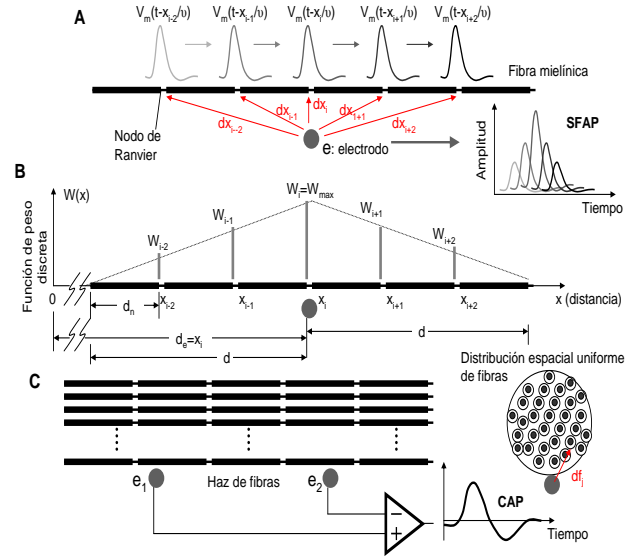


Fig. 2. Modelo simplificado de la actividad aferente multifibra. (A) Modelización del SFAP registrado a través de un electrodo de registro,  $e$ . La atenuación del impulso nervioso  $V_m$ , depende de la distancia entre el  $i$ -ésimo nodo y el electrodo de registro. (B) Factor de atenuación en función de la distancia al electrodo de registro. El origen,  $x=0$ , es considerado como el punto de partida, en el cual se desencadena el impulso nervioso,  $V_m$ . (C) Consideraciones esquemáticas para la modelización de un CAP en un haz de fibras mielinizadas. La disposición espacial de fibras tiene una distribución uniforme en toda el área transversal del haz.

### III. RESULTADOS

El modelo propuesto fue evaluado en dos etapas, la primera etapa corresponde al procesamiento de la información en retina y la segunda al registro de potenciales en el nervio óptico cuando se estimula la retina con estímulos visuales.

#### A. Respuestas de células ganglionares

En la Fig. 3 se observan las respuestas, de dos células ganglionares, evocadas por una secuencia de estímulos uniformes, y aplicados sobre el centro de sus correspondientes campos receptivos. La célula tipo OFF aumenta su frecuencia de disparo en ausencia de luz (Fig. 3A), mientras que disminuye ante la presencia de luz. La célula de tipo ON posee un comportamiento opuesto al anterior, aumenta su frecuencia de disparo ante la presencia de luz y disminuye su frecuencia en ausencia de luz. Este comportamiento concuerda con lo descripto por Meister y Berry [3].

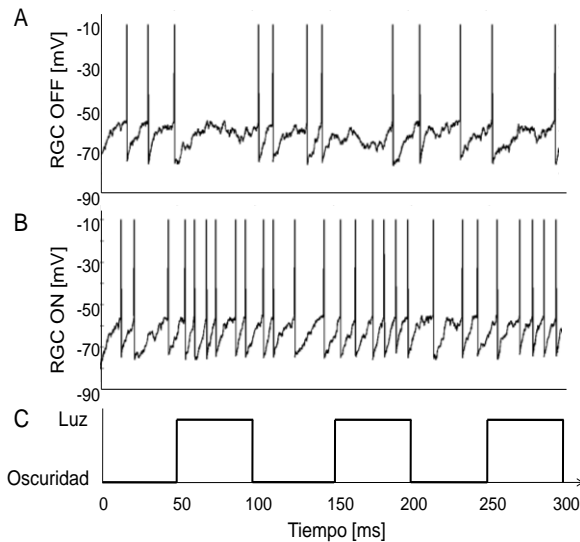


Fig. 3. Respuestas de células ganglionares ante la aplicación de estímulos lumínicos con intensidad uniforme. (A) Respuesta de célula ganglionar de tipo OFF. (B) Respuesta de célula ganglionar de tipo ON. (C) Secuencia de estímulos utilizada

En la Fig. 4A se observa la respuesta de una neurona de tipo ON, evocada por una imagen cuya frecuencia espacial (grilla sinusoidal) es variable Fig. 4B. La frecuencia de disparo tiende a aumentar con la frecuencia espacial del estímulo, hasta llegar a un máximo, para luego disminuir.

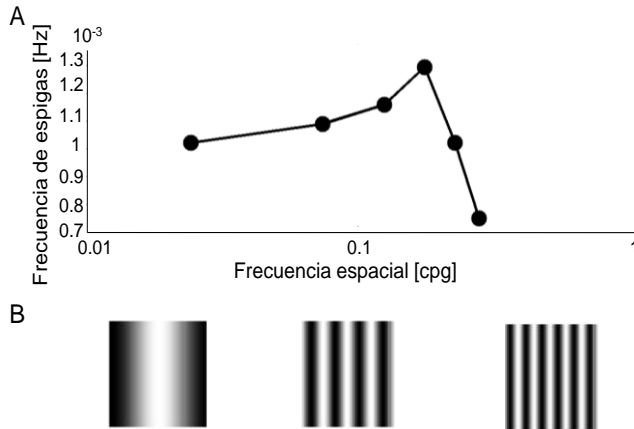


Fig. 4. (A) Respuesta de frecuencia espacial de una célula ganglionar tipo ON. La curva representa el promedio de la respuesta celular ante 10 repeticiones del estímulo. cpg- ciclos por grado. (B) Ejemplos de grillas sinusoidales utilizadas como estímulos, de izquierda a derecha la frecuencia espacial es creciente.

### B. Registros en el Nervio Óptico

En la Fig. 5 se observa la actividad eléctrica de 100 fibras mielínicas de las cuales un porcentaje son de tipo ON mientras, las restantes son de tipo OFF. La actividad de cada una de las fibras fue evocada por estímulos lumínicos de intensidad uniforme aplicados sobre una porción de la retina. El estímulo aplicado consistió de un periodo de oscuridad

seguido por uno de luz, donde cada uno de ellos tuvo una duración de 0.5mseg.

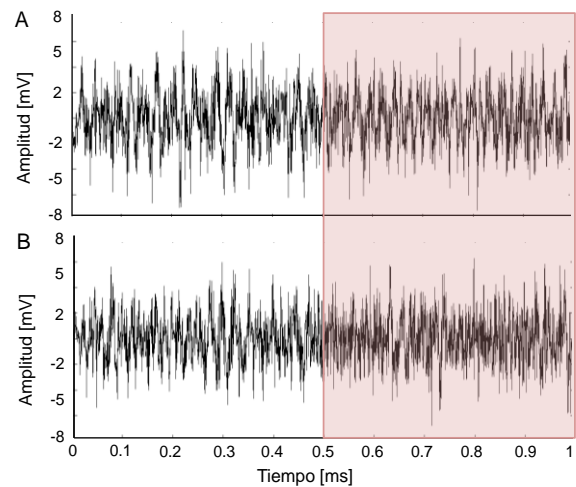


Fig. 5. Potencial de acción compuesto (CAP). (A) CAP obtenida a partir del modelo con un 10% de campos ON. (B) Señal de CAP obtenida utilizando un modelo con 90% de campos ON. La región sombreada en ambas graficas indica la presencia de luz.

Un análisis más detallado de las señales simuladas consistió en clasificar y agrupar los CAPs de acuerdo a su amplitud, forma y duración. Tres diferentes tipos de ondas fueron detectados, siendo la frecuencia de aparición de cada uno de ellos, variables respecto a la estimulación recibida (Fig. 6A). La Fig. 6B muestra que la frecuencia de aparición de los potenciales, cuya morfología se muestra de color azul, aumenta durante el período de estimulación luminosa.

En la Fig. 7 se muestran los resultados obtenidos para simulaciones de registros extracelulares obtenidos en el nervio óptico. El registro está formado por la actividad de 100 fibras mielínicas, de las cuales un 40% pertenecen a células ganglionares de tipo ON, mientras que las restantes 60% son de tipo OFF. Los estímulos fueron imágenes con intensidad variable y progresivamente en aumento, los cuales fueron aplicados en intervalos de 500 ms, desde una intensidad igual a 0 (oscuridad total), hasta 0.45 (siendo una intensidad igual a 1 la correspondiente al blanco total). Un análisis cualitativo del registro simulado revela un aumento de la amplitud como función de la intensidad del estímulo aplicado (Fig. 7A).

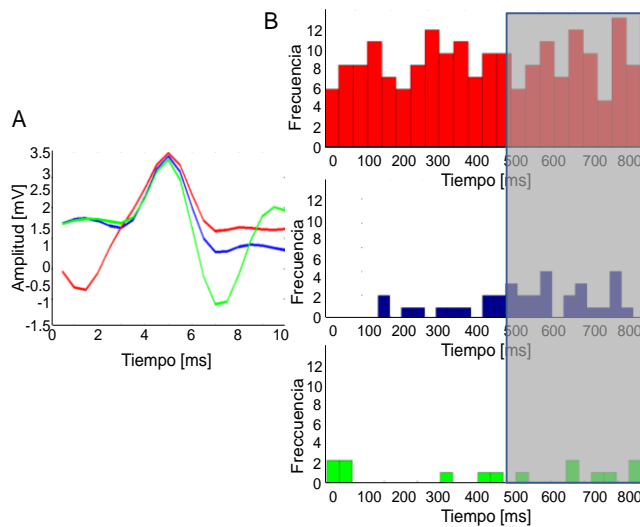


Fig. 6. CAPs evocados en nervio óptico formados por un modelo de retina compuesto por 90% de campos ON. (A) potenciales (B) Frecuencia de aparición de cada tipo de potencial.

El análisis cuantitativo de estos registros, el cual fue realizado con el software Wave Clus, muestra que los CAPs detectados pueden ser agrupados en cuatro clases, y que este agrupamiento depende del estímulo lumínico aplicado. En la Fig. 7B se graficaron los CAPs detectados a lo largo de toda la secuencia de estímulos. La frecuencia de estos CAPs mantiene una dependencia inversa con la intensidad, en otras palabras, la tasa de aparición de cada clase de CAPs disminuye a medida que la intensidad lumínica aumenta. Otro factor de agrupamiento y separación de clases resultó ser la amplitud de los CAPs. Se observa en la Fig. 7C que la amplitud de estos aumenta con la intensidad. Con el fin de cuantificar fehacientemente este resultado se calcularon los valores de RMS a cada CAPs y se representaron gráficamente en función del estímulo aplicado (Fig. 7D).

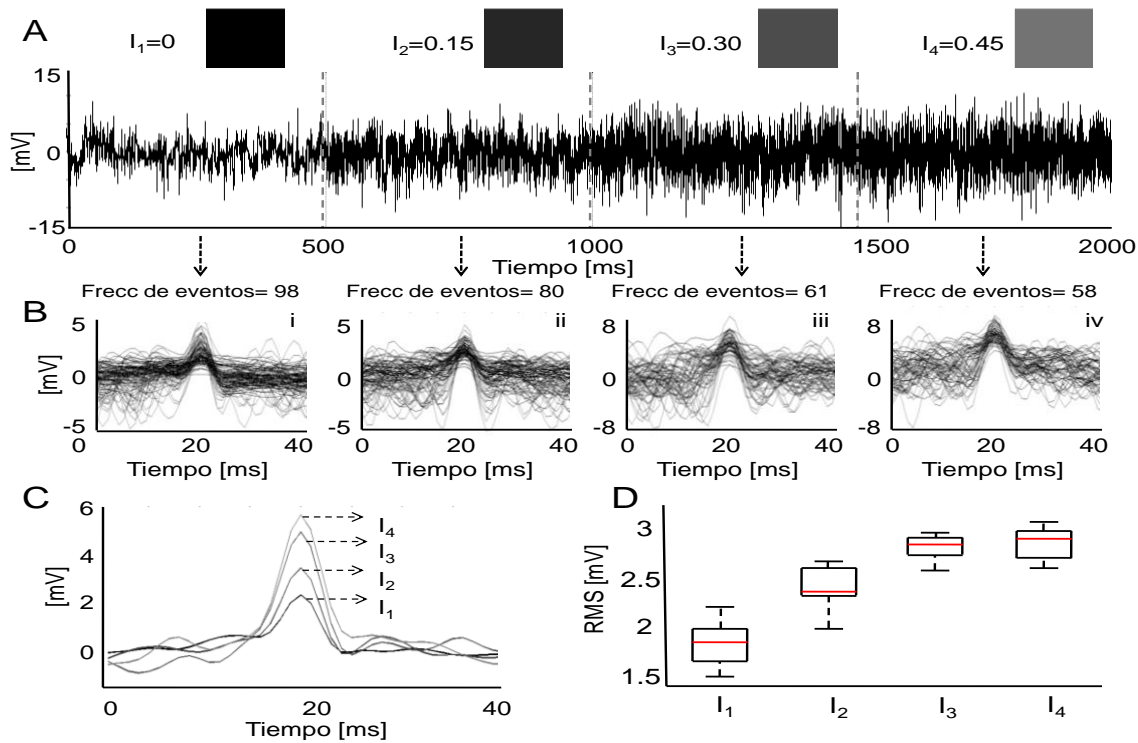


Fig. 7. Simulaciones de registros en el nervio óptico evocados por imágenes lumínicas uniformes que varían en intensidad. A) Registro extracelular observado por un electrodo de registro ubicado en las proximidades de un nervio óptico. Estas señales fueron obtenidas a partir de la actividad de 100 axones (40% con respuestas tipo ON y 60% tipo OFF). Las intensidades lumínicas del estímulo fueron desde 0 (oscuridad total) hasta 0.45 en pasos de 0.15. Siendo una intensidad igual a 1 la correspondiente al blanco total. B) Resultados del procesamiento propuesto usando el Wave Clus. Los CAPs detectados en el registro simulado fueron agrupados en cuatro clases. Las frecuencias de aparición de cada uno de estos CAPs dependieron de la intensidad del estímulo. C) Formas promedio de las clases agrupadas por el software Wave Clus. D) Amplitudes promedio de los CAPs detectados para cada intensidad del estímulo aplicado.

#### IV. DISCUSIONES Y CONCLUSIONES

En este trabajo se propuso un modelo de retina- nervio óptico que imita la integración sensorial de estímulos visuales a nivel de la retina, y la visualización de la actividad electrofisiológica a lo largo del nervio óptico. Características tales como velocidad de propagación, generación de CAPs, codificación de la información lumínica, campos receptivos, fueron tenidos en cuenta y caracterizados adecuadamente.

El modelo de retina fue evaluado a través de las propiedades espaciales de sus campos receptivos y distribución de los tipos de células ganglionares (ON y OFF). Los resultados de estas simulaciones están en concordancia con los encontrados por otros grupos de trabajo empleando registros electrofisiológicos [3].

El modelo de nervio óptico propuesto, permitió estimar la actividad eléctrica global, observada por un microelectrodo de registro extracelular, y evocada por estímulos visuales con diferentes intensidades lumínicas. Los resultados revelan la posibilidad de diferenciar la intensidad de los estímulos lumínicos aplicados en la retina, a partir del análisis de las señales registradas en el nervio óptico. La evaluación global del modelo revela simplicidad en sus componentes así como robustez en los resultados obtenidos. Estas características pueden ser utilizadas para predecir los potenciales captados por los electrodos ante la aplicación de estímulos luminosos con distintos patrones espaciales.

#### AGRADECIMIENTOS

Este trabajo ha sido financiado por fondos de la Agencia Nacional de Promoción Científica y Tecnológica (ANPCYT); Consejo Nacional de Investigaciones Científicas y Técnicas (CONICET), y el Consejo de Investigaciones de la Universidad Nacional de Tucumán (CIUNT), también con fondos institucionales del Instituto Superior de Investigaciones Biológicas (INSIBIO).

#### REFERENCIAS

- [1] Heine W F. y Passaglia C L. (2011). Spatial receptive field properties of rat retinal ganglion cells. *Visual Neuroscience* 28, 403–417.
- [2] Croner J L, Kaplan E. (1995). Receptive Fields of P and M Ganglion Cells Across the primate retina. *Vision Res* 1, 7-24
- [3] Meister M, Berry M J (1999). The Neural Code of the Retina. *Neuron*, Vol. 22, 435–450.
- [4] Pillow, J. W., Paninski, L., Uzzell, V. J., Simoncelli, E. P., & Chichilnisk, E. J. (2005). Prediction and Decoding of Retinal Ganglion Cell Responses with a Probabilistic Spiking Model. *The Journal of Neuroscience*, 25(47) 11003–11013.
- [5] Schwartz O, Pillow J W, Rust N C, Simoncelli E P (2006). Spike-triggered neural characterization. *Journal of Vision* 6, 484–507.
- [6] Pitkow, X., & Meister, M. (2012). Decorrelation and efficient coding by retinal ganglion cells. *Nature Neuroscience*.
- [7] Pizá A. G., Farfán F. D., Albarracín A. L., Lucianna F. A., Soletta J. H. and Felice C. J. (2016) A Simplified Empirical Modeling of Electrophysiological Activity in a Bundle of Myelinated Nerve Fibers. *IEEE Latin America Transactions*, vol. 14, 7.
- [8] Ruch T. C., Physiology and biophysics, 20th ed. Philadelphia: W.B. Saunders Company, 1973.
- [9] Goldman L and Albus J. S. (1968) Computation of Impulse Conduction in Myelinated Fibers; Theoretical Basis of the Velocity-Diameter Relation. *Biophys J*, vol. 8, no. 5, pp. 596–607.

- [10] Andreassen L N S and Struijk J J (2002) Signal strength versus cuff length in nerve cuff electrode recordings. *IEEE Transactions on Biomedical Engineering*, 49, 9, pp. 1045–1050.
- [11] Reutskiy S, Rossoni E and Tirozzi B. (2003) Conduction in bundles of demyelinated nerve fibers: computer simulation. *Biol Cybern*, 89, 6, pp. 439–448.
- [12] Wang T and Fan Z (1992). A modified bidomain model for extracellular potential of the active bundle of compound nerve fibres. 14th Annual International Conference of the IEEE Engineering in Medicine and Biology Society, 2, pp. 827–828.



**Jorge H. Soletta.** Es ingeniero Biomédico y Dr. en Ciencias Biológicas de la Universidad Nacional de Tucumán. Se especializa en el estudio de la visión.



**Álvaro G Pizá.** Es ingeniero Biomédico de la Universidad Nacional de Tucumán (2012), está realizando sus estudios de doctorado desde el año 2013 en el área de las neurociencias. Se especializa en análisis computacional de señales electrofisiológicas.



**Facundo A. Lucianna** Es ingeniero Biomédico de la Universidad Nacional de Tucumán (2013), está realizando sus estudios de doctorado desde el año 2013 en el área de las neurociencias. Se especializa en modelaje matemático y análisis numérico.



**Ana L. Albarracín** Bióloga y Dra. en Ciencias Biológicas de la Universidad Nacional de Tucumán. Investigador del Instituto Superior de Investigaciones Biológicas en el área de electrofisiología.



**Fernando D. Farfán** ingeniero electrónico y Dr. En Ciencias Biológicas de la Universidad Nacional de Tucumán. Investigador del Instituto Superior de Investigaciones Biológicas en el área de la neurociencia computacional.